



TITLE:

Cisplatin の腎毒性に関する実験的研究(持続静注法の腎障害予防効果について)

AUTHOR(S):

和泉, 孝

CITATION:

和泉, 孝. Cisplatin の腎毒性に関する実験的研究(持続静注法の腎障害予防効果について). 泌尿器科紀要 1988, 34(1): 37-45

ISSUE DATE:

1988-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119437>

RIGHT:

Cisplatin の腎毒性に関する実験的研究

(持続静注法の腎障害予防効果について)

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重教授)

和 泉 孝

EXPERIMENTAL STUDIES ON NEPHROTOXICITY OF CISPLATIN

—AMELIORATION OF NEPHROTOXICITY BY CONTINUOUS INFUSION—

Takashi IZUMI

*From the Department of Urology, Osaka Medical School
(Director: Prof. S. Miyazaki)*

To evaluate the preventive effect of continuous infusion on the nephrotoxicity of high-dose cisplatin (CDDP), the renal function was monitored in rabbits treated with this anti-neoplastic agent in various modes of administration. ^{131}I -hippuran uptake of the renal cortical slices and histopathological examination as well as serum creatinine and BUN levels were used as parameters for assessing renal damage.

When CDDP was administered at a dose of 3 mg/kg, continuous infusion showed a similar effect in the reduction of nephrotoxicity to the obtained from rapid infusion with mannitol diuresis. For the large dose of 6 mg/kg, only the combination of continuous infusion and mannitol diuresis significantly reduced the nephrotoxicity. When 3 mg/kg of CDDP was serially given once a week for 5 consecutive weeks, continuous infusion produced a similar or even more beneficial effect compared to rapid infusion with mannitol diuresis and maximum effect was observed in continuous infusion with concomitant mannitol diuresis.

In conclusion, continuous infusion produced a similar effect compared to rapid infusion with mannitol diuresis and maximum effect was observed in continuous infusion with concomitant mannitol diuresis.

Key words: Cisplatin, Continuous infusion, Mannitol, Nephrotoxicity, Hippuran uptake

緒 言

1965年, Rosenberg¹⁾ がプラチナ (以下 Pt と略す) 電極から電解質溶液中に溶出した Pt 化合物により大腸菌の増殖が抑制されることを発見して以来, 様々な Pt 化合物に対して抗腫瘍作用や毒性の検討が行われた. その結果, Cisplatin (cis-diamminedichloro-platinum (II), 以下 CDDP と略す) に最も優れた抗腫瘍効果が認められ, 以来広く臨床にも用いられるようになってきた. しかし一方では, CDDP には腎毒性, 胃腸障害, 骨髄抑制, 聴力障害などの副作用が認められ, なかでも腎障害は重要な副作用であり, しばしば dose-limiting factor となる. また, 腎機能がかなり低下している症例であっても, 治療のためやむを得ず CDDP を投与しなければならない

場合も考えられる. このような症例に対しては, 特に CDDP の腎障害を軽減させる投与方法が必要となる.

今回, 著者は CDDP の腎障害を予防する方法の一つとして, 持続静注投与の腎に与える影響についてしるべ, これを急速静注投与や mannitol 併用投与と比較検討した.

本剤による腎障害の程度を知る方法として, 血清クレアチニンおよび BUN の測定, 腎の組織学的検査, Pt の血中・尿中・組織内濃度を測定した. さらに, 血清クレアチニンや BUN が上昇するまでに至らない程度の腎障害を知る方法として, 著者は尿細管機能を鋭敏にあらわすとされている腎切片の ^{131}I -Hippuran uptake を腎障害の指標として加え本研究を行った.

実験対象

体重 3 kg 前後の雄の家兎を使用した。実験当日血清クレアチニンを測定し、異常値のものは除外した。実験当日は水分のみを与えた。

実験方法

I. 実験群

A. 3 mg/kg 1 回投与

(1) 急速静注群 (n=6)

CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg を約 1 分間で静注する。

(2) 急速静注利尿群 (n=8)

5 % mannitol 100 ml を 1 時間で静注後、CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg を約 1 分間で静注する。

(3) 持続静注群 (n=8)

CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg を 24 時間で静注する。

B. 6 mg/kg 1 回投与 (大量投与)

(1) 急速静注群 (n=5)

CDDP (0.5 mg/ml) 6 mg/kg を約 1 分間で静注する。

(2) 急速静注利尿群 (n=6)

5 % mannitol 100 ml を 1 時間で静注後、CDDP (0.5 mg/ml) 6 mg/kg を約 1 分間で静注する。

(3) 持続静注群 (n=5)

CDDP (0.5 mg/ml) 6 mg/kg を 24 時間で静注する。

(4) 持続静注利尿群 (n=5)

5 % mannitol 500 ml を CDDP (0.5 mg/ml) 6 mg/kg と共に 24 時間で静注する。

C. 3 mg/kg 反復投与

(1) 急速静注群 (n=7)

CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg の急速静注投与を、週 1 回 5 週間反復する。

(2) 急速静注利尿群 (n=5)

CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg の急速静注利尿投与を、週 1 回 5 週間反復する。

(3) 持続静注群 (n=5)

CDDP (0.5 mg/ml) 3 mg/kg の持続静注投与を、週 1 回 5 週間反復する。

(4) 持続静注利尿群 (n=5)

CDDP (0.5 mg/kg) 3 mg/kg の持続静注利尿投与を、週 1 回 5 週間反復する。

各群とも薬剤は耳静脈より投与し、24 時間は特殊ゲージにて飼育した。また、腎摘は最終投与 1 週間後

に、ネンブタール麻酔下にて行った。

II. 検討項目

(1) 腎機能について

CDDP 3 mg/kg, 6 mg/kg の 1 回投与群については、投与前と 1 週間後の血清クレアチニン、BUN を測定し、投与 1 週間後の腎皮質切片の ^{125}I -Hippuran uptake を測定した。CDDP 3 mg/kg の反復投与群については、投与前と 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週間後の血清クレアチニン、BUN を測定し、投与 5 週間後の腎皮質切片の ^{125}I -Hippuran uptake を測定した。

また、全例屠殺時に光学顕微鏡 (H.E. 染色) による腎の組織学的検討を行った。

(2) Pt の体内動態

CDDP 1 回投与の実験群に対し急速静注では投与後 10 分、30 分、1、3、6、24 時間、持続静注では投与後 1、3、6、24 時間の血清 Pt 濃度を測定した。6 mg/kg 1 回投与の急速静注利尿群と持続静注利尿群については 24 時間の尿中排泄量も測定した。また、3 mg/kg の急速静注群を除く全群で屠殺時の腎組織内 Pt 濃度を測定した。Pt 濃度は日立ゼーマン原子吸光分光光度計を用いて、波長 265.9 nm で測定した。

III. 腎皮質切片の ^{125}I -Hippuran uptake 測定方法

摘出した家兎腎の皮膜を剝離後、数個の小片に分割して 4℃ の Cross-Taggart 液に浸漬する。つぎに冷却した Stadie-Riggo microtome の上で腎小片の皮質を厚さ 0.2 mm、重さ 0.01 g 程度の薄切片を作製する。この腎皮質切片を Cross-Taggart 液 1 l に 20 μCi ^{125}I -Hippuran を含んだ培養液 (= 3 $\mu\text{mol/l}$ Hippuran) の中に入れて、25℃ の water-bath の中で 60 分間 100 cycle/min で振動させながら incubation する。incubation 終了後腎皮質切片をロ紙を用いて十分に脱水させ、8~10 片 (0.1 g) を counting vial に移し 5 % trichloroacetic acid 1 ml を加える。同時に培養液からも 1 ml を採取し別の counting vial に移して、両者を 60 秒間 gamma scintillation counter でそれぞれの radioactivity を測定する。腎皮質切片の ^{125}I -Hippuran uptake は腎皮質 (slice) と培養液 (medium) の radioactivity の比 (以下 S/M ratio と略す) で表わす。

S/M ratio =

$$\frac{\text{counts/min/g wet weight cortical slices}}{\text{counts/min/ml incubation medium}}$$

以上の方法は Cross-Taggart²⁾ の方法を改良した

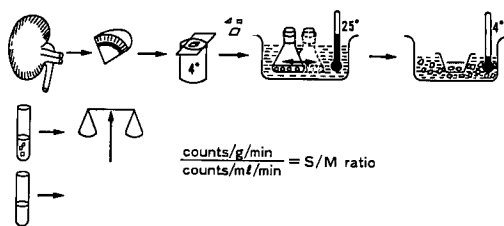


Fig. 1. 腎切片の Hippuran uptake 測定方法

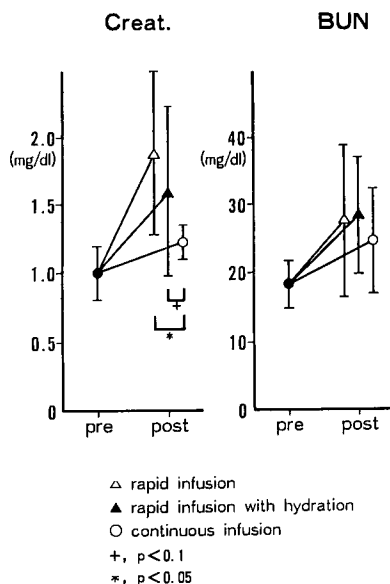


Fig. 2. CDDP 3 mg/kg 1 回投与 7 日後の s-creatinine および BUN

ものである^{2,4)} (Fig. 1).

実験結果

A. 3 mg/kg の 1 回投与

(1) 生存率

投与 1 週間後の生存率は、いずれの群も 100% であった。

(2) 血清クレアチニン

投与前の血清クレアチニンは平均 1.0 ± 0.2 mg/dl であった。投与 1 週間後、急速静注群 1.86 ± 0.64 mg/dl、急速静注利尿群 1.58 ± 0.60 mg/dl と軽度の上昇を認めたが、持続静注群では 1.24 ± 0.14 mg/dl と正常範囲であった (Fig. 2)。

(3) BUN

投与前の BUN は平均 18.0 ± 3.6 mg/dl であったが、投与 1 週間後、急速静注群 27.5 ± 10.9 mg/dl、急速静注利尿群 28.8 ± 8.60 mg/dl、持続静注群 $25.4 \pm$

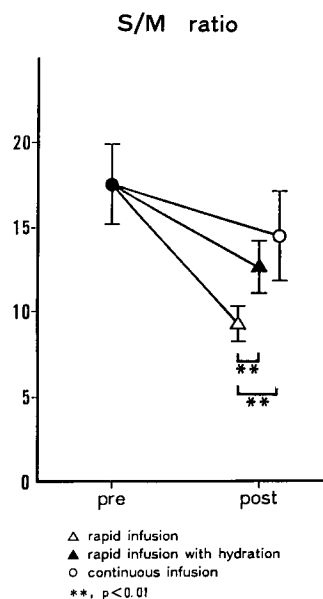


Fig. 3. CDDP 3 mg/kg 1 回投与 7 日後の Hippuran uptake

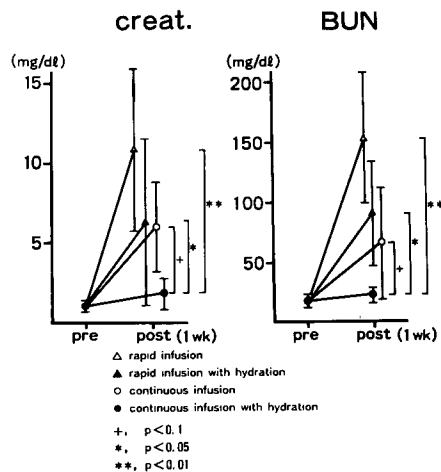


Fig. 4. CDDP 6 mg/kg 1 回投与 7 日後の s-creatinine および BUN

7.77 mg/dl と軽度の上昇を認めた (Fig. 2)。

(4) S/M ratio

正常家兔の S/M ratio は 17.5 ± 2.5 であった。投与 1 週間後の S/M ratio は急速静注群が 9.6 ± 1.2 で急速静注利尿群の 12.6 ± 1.6 、持続静注群の 14.3 ± 2.8 に比べ有意に低下していた (Fig. 3)。

(5) 組織学的検索

3 mg/kg 投与の光顕像ではいずれの群も近位尿細

管上皮の混濁腫脹および空胞変性，尿細管腔内に蛋白様物質を認めたが，その程度は急速静注利尿群および持続静注群では急速静注群に比し軽度であった。

(6) まとめ

以上より CDDP 3 mg/kg の1回投与においては，持続静注は mannitol 利尿と同程度の腎障害予防効果が認められた。

B. 6 mg/kg の1回投与

(1) 生存率

投与1週間後の生存率は，急速静注群60%，急速静注利尿群50%と著しく低下したが，持続静注群，持続静注利尿群ではいずれも100%であった。

(2) 血清クレアチニン

投与1週間後の血清クレアチニンは急速静注群では 11.5 ± 5.3 mg/dl と著明に上昇し，急速静注利尿群，持続静注群でもそれぞれ 6.13 ± 3.2 mg/dl, 6.22 ± 5.5 mg/dl と高度の上昇が認められたのに対し，持続静注利尿群では 1.94 ± 1.1 mg/dl と軽度の上昇が認められたのみであった (Fig. 4)。

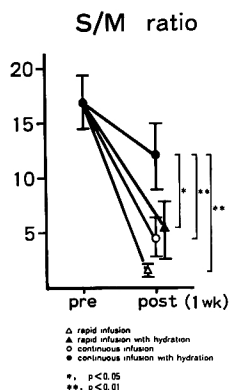


Fig. 5. CDDP 6 mg/kg 1回投与7日後の Hippuran uptake

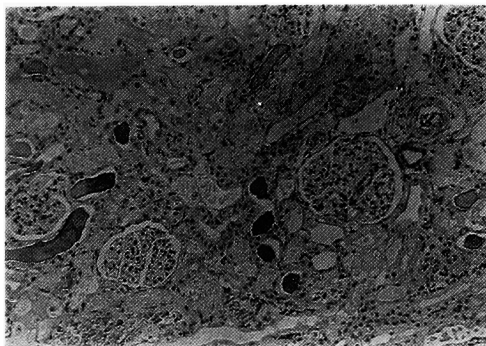


Fig. 6. CDDP 6 mg/kg 1回急速静注7日後の腎組織像 (H.E., $\times 100$)

(3) BUN

BUN は急速静注群では 154.3 ± 78.1 mg/dl と著明に上昇し，急速静注利尿群，持続静注群でもそれぞれ 84.3 ± 45.5 mg/dl, 67.0 ± 51.3 mg/dl と高度の上昇が認められたが，持続静注利尿群では 22.8 ± 7.48 mg/dl とほぼ正常範囲であった (Fig. 4)。

(4) S/M ratio

急速静注群では 1.6 ± 0.6 と著明に低下し，急速静

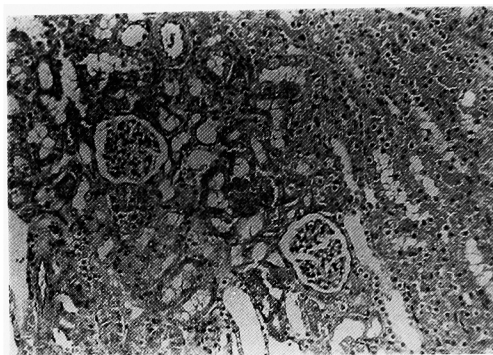


Fig. 7. CDDP 6 mg/kg 1回急速静注利尿7日後の腎組織像 (H.E., $\times 100$)

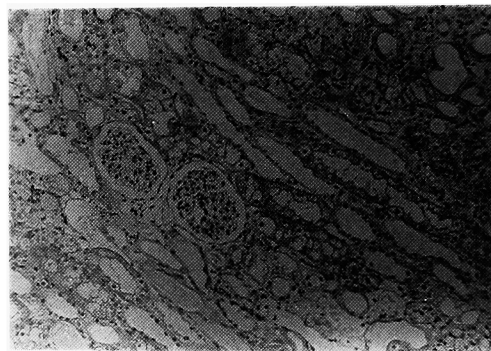


Fig. 8. CDDP 6 mg/kg 1回持続静注7日後の腎組織像 (H.E., $\times 100$)

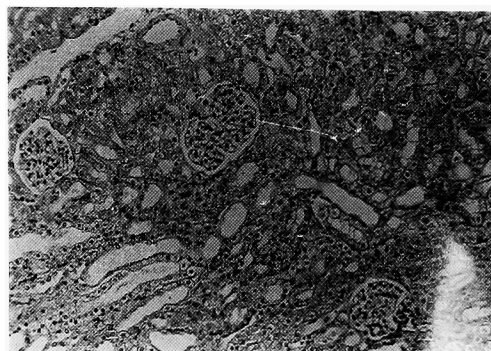


Fig. 9. CDDP 6 mg/kg 1回持続静注利尿7日後の腎組織像 (H.E., $\times 100$)

注利尿群、持続静注群でもそれぞれ 5.4 ± 3.8 , 4.5 ± 3.4 と高度の低下を認めたが、持続静注利尿群では 11.9 ± 3.5 と軽度の低下がみられたにすぎなかった (Fig. 5).

(5) 組織学的検索

急速静注群 (Fig. 6) の顕像では、近位尿管上皮の混濁腫脹が著しく、所々に上皮の剝離が認められており尿管固有の構築は認められなかった。急速静注利尿群 (Fig. 7)、持続静注群 (Fig. 8) でも近位尿管上皮の混濁腫脹が著明で、所々に上皮の剝離を認めたものの急速静注群に比し、後者では障害の程度は軽度であった。これに対し、持続静注利尿群 (Fig. 9) では近位尿管上皮の腫大、軽度の混濁腫脹を認めるものの全体として構築は保たれていた。

(6) まとめ

以上より CDDP 6 mg/kg の 1 回投与においては、持続静注では mannitol 利尿と同程度またはそれ以上の腎障害予防効果が認められ、持続静注と mannitol 利尿を併用することにより 6 mg/kg の大量投与でも腎障害を防止し得るという成績が得られた。

C. 3 mg/kg 週 1 回 5 週間の反復投与

(1) 生存率

死亡例は急速静注群の 2 週目以降に認められ、5 週間後の生存率は 29% であったが、他の 3 群はいずれも 100% であった。

(2) 血清クレアチニン

血清クレアチニン 2 mg/dl 以上の高値は、急速静注群では 1 週目以降に認められ出現率は 100% であった。急速静注利尿群では 2 週目以降に認められ出現率は 60% であった。これに対し、持続静注群、持続静注利尿群では 5 週目で初めて認められ出現率は両群とも

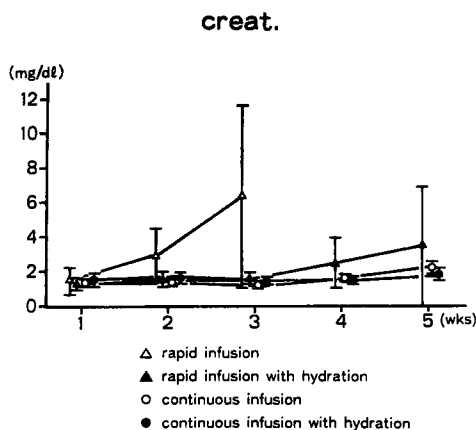


Fig. 10. CDDP 3 mg/kg 5 週間反復投与時の s-creatinine

40% であった。急速静注利尿群では 5 週目には 3.40 ± 3.53 mg/dl と上昇したが、持続静注群では 2.21 ± 0.41 mg/dl、持続静注利尿群は 1.86 ± 0.42 mg/dl と低値であった (Fig. 10).

(3) BUN

BUN 30 mg/dl 以上の高値は、急速静注群では 1 週目以降に認められ出現率は 71% であった。急速静注利尿群、持続静注群では 2 週目以降に認められ出現率はいずれも 60% であった。これに対し、持続静注利尿群では 3 週目以降に認められ出現率は 20% であった。

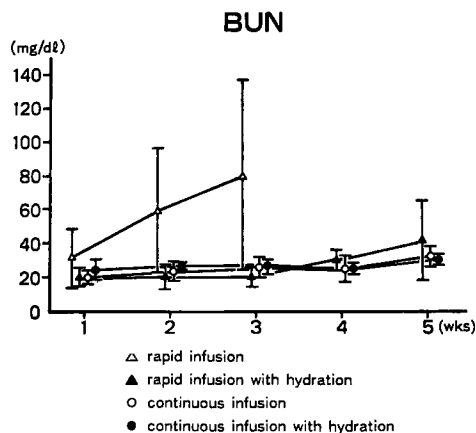


Fig. 11. CDDP 3 mg/kg 5 週間反復投与時の BUN

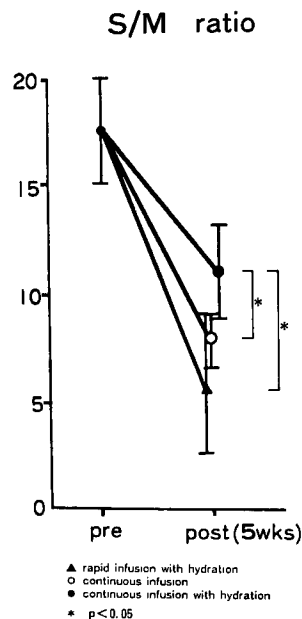


Fig. 12. CDDP 3 mg/kg 5 週間反復投与後の Hippuran uptake

急速静注利尿群では5週目には 42.1 ± 24.5 mg/dl と上昇したが、持続静注群では 32.0 ± 6.13 mg/dl、持続静注利尿群では 29.5 ± 2.47 mg/dl と低値であった (Fig. 11).

(4) S/M ratio

投与5週目の S/M ratio は、急速静注利尿群では 6.6 ± 2.9 、持続静注群では 7.7 ± 1.4 と中等度の低下を認めたが、持続静注利尿群では 10.9 ± 2.6 と軽度の低下にとどまった (Fig. 12).

(5) 組織学的検索

急速静注群では近位尿細管上皮の壊死を認め尿細管固有の構築が認められなかったのに対し、他の3群では近位尿細管上皮の腫大、混濁腫脹、空胞変性を認めたものの尿細管の構築は保たれていた。

(6) まとめ

反復投与においても、急速静注投与では著明な腎障害が認められたが、持続静注や mannitol 利尿では腎障害はかなり軽減された。また、両者を併用することによりさらに腎障害予防効果が認められた。

D. Pt の体内動態

(1) 血中濃度

急速静注利尿群では 3 mg/kg 投与、6 mg/kg 投与とも投与10分後にはそれぞれ 8.9 ± 3.2 μ g/ml、 10.3 ± 3.3 μ g/ml と高濃度で、その後急速に下降し24時間後にはそれぞれ 0.38 ± 0.13 μ g/ml、 0.49 ± 0.28 μ g/ml となった。持続静注利尿群では投与の終了する24時間目まで徐々に上昇し、3 mg/kg 投与では 0.56 ± 0.20 μ g/ml、6 mg/kg 投与では 1.09 ± 0.31 μ g/ml となった (Fig. 13).

(2) 尿中濃度

6 mg/kg の1回投与における投与0～1時間の平均尿中 Pt 濃度は急速静注利尿群では 134.0 μ g/ml と著しく高値なのに対し、持続静注群では 6.8 μ g/ml、持続静注利尿群では 3.4 μ g/ml と著しく低値であった。しかし、急速静注利尿群では1～3時間で 35.4 μ g/ml、3～6時間では 6.6 μ g/ml と急速に低下するのに対し、持続静注群では1～3時間以降 20 μ g/ml 前後の値が持続し、ピークレベルは3～6時間の 22.4 μ g/ml であった。これに対し、持続静注利尿群では常に低値であり、ピークレベルは3～6時間の 8.0 μ g/ml であった (Fig. 14).

(3) 尿中排泄率

6 mg/kg の急速静注利尿群では1時間で36.8%、24時間で51.2%が排泄されたが、持続静注利尿群では24時間で34.2%であった (Fig. 15).

(4) 腎組織内濃度

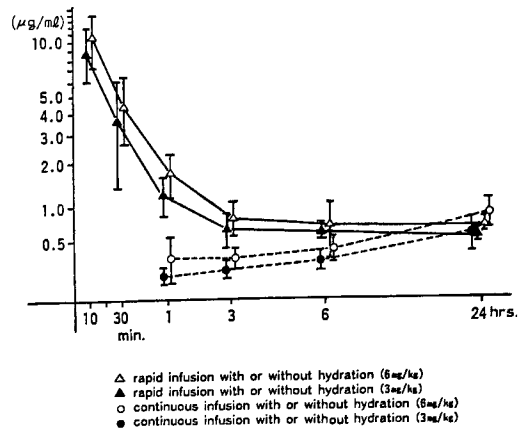


Fig. 13. CDDP 3 mg/kg, 6 mg/kg 投与時の血中 Pt 濃度

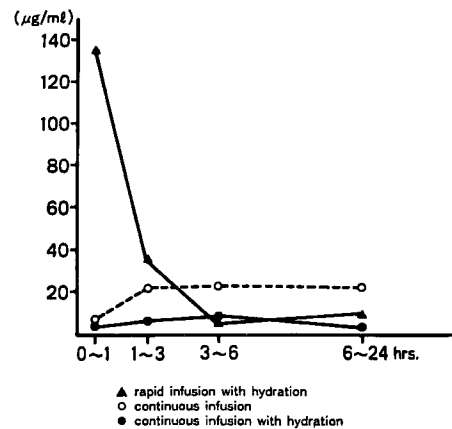


Fig. 14. CDDP 6 mg/kg 投与時の尿中 Pt 濃度

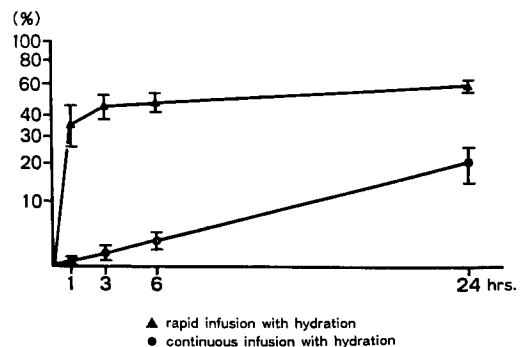


Fig. 15. CDDP 6 mg/kg 投与時の尿中 Pt 排泄率

3 mg/kg 投与では急速静注利尿群 3.3 ± 2.6 μ g/g (wet wt), 持続静注群 2.7 ± 1.0 μ g/g で両者間に有

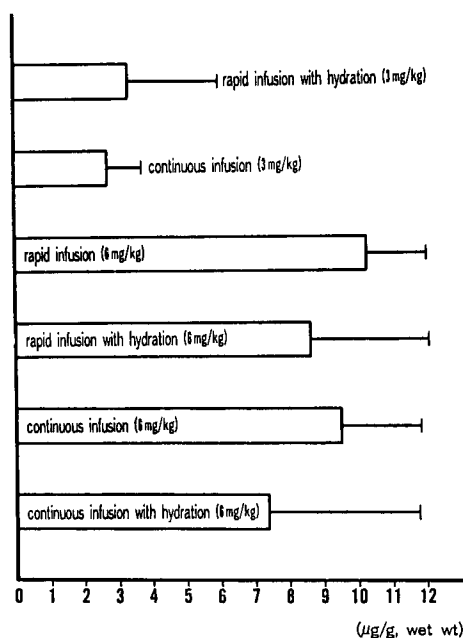


Fig. 16. CDDP 3 mg/kg, 6 mg/kg 投与 7 日後の腎組織内 Pt 濃度

意差を認めなかった。また、6 mg/kg 投与でも急速静注群 10.2 ± 1.7 µg/g, 急速静注利尿群 8.6 ± 3.4 µg/g, 持続静注群 9.5 ± 2.3 µg/g, 持続静注利尿群 7.4 ± 4.4 µg/g で、持続静注利尿群でやや低値であったが、4 群間に有意差を認めなかった (Fig. 16)。

考 察

抗腫瘍剤としての CDDP の有用性は認められているが、反面 CDDP は腎障害、胃腸障害、骨髄障害など多彩な副作用を有する。これらの副作用はいずれも dose-limiting factor となり得るが、なかでも腎障害は重要な副作用である。CDDP は腎排泄の薬剤であるため、腎は他の臓器に比べ CDDP に侵されやすい。Litterst ら⁸⁾ のビーグル犬を用いた実験においても、投与10分で腎 Pt 濃度は血清 Pt 濃度の 2.5 倍に達し、その後数日間は血清の 4～8 倍の値が持続すると言われている。これは他の臓器に比べ非常に高く、腎障害が発生しやすい状態であると考えられる。CDDP の腎障害は、主に近位尿細管の障害であると言われており、Dobyan ら⁹⁾ はラットを用いた実験で、CDDP は投与3日後より近位尿細管直部 (S₃ segment) を特異的に障害すると報告している。その理由として、Magos⁷⁾ は水銀が近位尿細管直部から分泌されることを報告したが、同じ重金属である Pt も同部より分泌される可能性が考えられる。さらに、

近位尿細管直部は血管分布が少なく虚血に至りやすいことが知られている。Sherwood ら⁸⁾ は水銀化合物が腎に虚血性変化をもたらすと報告したが、同様に Pt でも虚血性変化が起こり近位尿細管直部が最も障害されることが推測される。

CDDP の腎障害を予防する方法としては、(1) 尿細管腔内での CDDP の濃度を下げる、(2) CDDP との接触時間を減少させたり腎保護剤を使用する、(3) CDDP の血中濃度を低下させ腎組織内濃度を下げるなどが考えられる。

尿細管腔内での CDDP の濃度を下げる方法としては、大量輸液や利尿剤の投与が試みられた。1974年 Sherwood ら⁸⁾ が水銀による腎障害に mannitol を用いて有効な結果を得たことから、同じ重金属である Pt でも同様の効果が得られるものと考えられた。1977年 Hayes ら⁹⁾ は CDDP 投与時 mannitol を併用することで CDDP の腎障害を予防できると報告した。その後、1978年 Rainey ら¹⁰⁾、1979年 Frick ら¹¹⁾をはじめ mannitol の有効性を示す成績が多数報告されている。Mannitol を併用すると腎血漿流量、糸球体濾過値が増加し近位尿細管における水や Na の再吸収が抑制されるため、尿細管腔内の CDDP 濃度は低値となり、尿細管上皮細胞への障害が軽減されるものと思われる。しかし、mannitol の併用により尿中濃度は低値となるが、Pt の排泄量はほとんど変化しない¹²⁾。これに対し1977年 Ward ら¹³⁾ はラットの実験で furosemide による CDDP の腎障害予防効果を報告した。Mannitol と furosemide は同程度の腎障害予防効果を有するとの報告もあるが¹⁴⁾、CDDP の大量投与では furosemide は mannitol に比べ十分な腎障害予防効果が認められなかったとする報告¹⁵⁾ もあり、これは furosemide の作用部位が主に Henle 係蹄から遠位尿細管にあるため、mannitol ほど近位尿細管腔内の CDDP 濃度を低下し得ないためと思われる。

CDDP との接触時間を減少させる方法としては、投与した CDDP を急速に中和する投与方法が考えられた。馬場ら¹⁶⁾ は CDDP の解毒剤であるチオ硫酸ナトリウム (STS) を静注して、腫瘍血管に動注した CDDP を中和し他臓器が CDDP と接することの少ない two channel chemotherapy を報告した。早田ら¹⁷⁾ によると STS は CDDP の蛋白結合を阻害し無毒性の反応物を形成する。この反応物は容易に腎から排泄されるとしている。しかし、この方法は局所投与では可能であるが、全身投与では問題がある。その他、fosfomycin¹⁸⁾ や probenecid¹⁹⁾ の併用で CDDP

の腎障害が軽減したという報告もみられる。

CDDP の血中濃度を低下させる方法として著者は持続静注法を試みた。本実験の結果からみると、CDDP 3 mg/kg および 6 mg/kg の1回投与、3 mg/kg の反復投与のいずれの投与方法でも、持続静注はmannitol 投与と同程度の腎障害予防効果が認められた。本法では急速静注に比べCDDP の血中濃度のピークレベルが6~10%と著しく低値であった。このため尿中濃度も低値となることから、近位尿管腔内でのPt 濃度が低値であることが推測され、このことが尿管上皮細胞に対するCDDP の障害を軽減するものと考えられた。また、持続静注では急速静注に比べ排泄が遅延する傾向が認められたが、腎組織内への蓄積傾向は認められず反復投与が可能であった。

CDDP は濃度および時間依存性の抗腫瘍剤であるが、抗腫瘍効果が認められるのは蛋白と結合していない free CDDP である。しかし血中では急速に蛋白と結合し、投与2時間後には約10%しか free CDDP が残存しない²⁰⁾。これに対し、持続静注では常に新たな free CDDP が供給されるという利点がある。Vermorken ら^{21,22)}は free CDDP の濃度×接触時間=AUC (the area under the curves) が抗腫瘍効果の指標となると考え、急速静注、3時間静注、24時間静注の3通りの投与方法でPt の体内動態を臨床的に検討し、投与量が同じであれば投与方法に関係なくAUC は一定であり同程度の抗腫瘍効果が期待できると報告している。また、DeConti ら²⁰⁾は *in vitro* の実験で、CDDP の接触時間が5時間以下であれば腫瘍の抑制効果が不安定であり少なくとも18時間が必要であると述べている。Harder ら²³⁾は濃度と接触時間について実験を行い、25 μ M×6時間では対照に比しDNA 合成は阻害されるが細胞数には差がみられないのに対し、5 μ M×24時間ではDNA 合成、細胞数とも抑制されると報告している。これらの報告は持続静注が臨床的に十分耐え得る投与方法であることを示唆している。

CDDP の腎障害はしばしば dose-limiting factor となり得る。本実験の場合、CDDP 3 mg/kg の1回投与では急速静注、急速静注利尿、持続静注何れの群でも腎障害をおおむね防止することができた。6 mg/kg の1回投与では急速静注、急速静注利尿、持続静注の何れの群でも腎障害を防止することができず、持続静注と mannitol を併用した持続静注利尿のみが腎障害を防止することができた。3 mg/kg の反復投与では急速静注で2週目以降腎障害を防止することができず、反復投与が不可能であったのに対し、急速静

注利尿では3~4回、持続静注、持続静注利尿では4~5回の反復投与が可能であった。このことは、持続静注法と mannitol 利尿法との併用により大量投与や反復投与が可能であることを示唆している。

結 語

CDDP の重要な副作用である腎毒性を軽減ないしは予防する方法の1つとして、持続静注投与が腎に与える影響について家兎を用いて検討した。

(1) CDDP 3 mg/kg の1回投与の場合には、持続静注では mannitol 利尿と同程度の腎障害予防効果が認められた。

(2) CDDP 6 mg/kg の大量投与の場合には、持続静注と mannitol 利尿の併用でのみ腎障害予防効果が認められ、他の投与方法では程度の差はあるものの十分な効果は得られなかった。

(3) CDDP 3 mg/kg の週1回、5週間の反復投与の場合には、持続静注では mannitol 利尿と同程度あるいはそれ以上の腎障害予防効果が認められた。また、持続静注と mannitol 利尿の併用では、腎障害予防効果が最も著明であった。

以上より、持続静注は mannitol 利尿と同程度の腎障害予防効果があり、両者を併用することによりさらに腎障害予防効果が認められた。

本論文の要旨は第24、25、26回日本腎臓学会総会および第75回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った恩師宮崎重教授に深謝し、また直接御指導頂きました沼田正紀講師に深謝します。

文 献

- 1) Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE and Mansour VH: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature* 222: 385~386, 1969
- 2) Cross RJ and Taggart JV: Renal tubular transport: Accumulation of p-aminohippurate by rabbit kidney slices. *Am J Physiol* 161: 181~190, 1950
- 3) 羅 成奎: 腎保存に関する実験的研究第1編保存腎の viability 判定検査. *大阪医大誌* 44: 72~76, 1985
- 4) 金田州弘: 片腎障害時における Gentamicin の腎毒性に関する実験的研究. *泌尿紀要* 28: 1467~1480, 1982
- 5) Litterst CL, Gram TE, Dedrick RL, Leroy AF and Guarino AM: Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-diamminedichloropla-

- tinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* **36**: 2340~2344, 1976
- 6) Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J and Weiner MW: Mechanism of cis-platin nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* **213**: 551~556, 1980
 - 7) Magos L: Factors affecting the uptake and retention mercury by kidneys in rats. *Mercury, Mercurials and Mercaptans* (M.W. Miller and T.W. Clarkson, eds.), Charles C Thomas, Springfield, pp. 167~186, 1971
 - 8) Sherwood T, Lavender JP, and Russell SB: Mercury-induced renal vascular shut-down: Observations in experimental acute renal failure. *Eur J Clin Invest* **4**: 1~8, 1974
 - 9) Hayes DM, Cvitkovic E and Golbey RB: High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* **39**: 1372~1381, 1977
 - 10) Rainey JM and Alberts DS: Safe, rapid administration schedule for cis-platin-mannitol. *Medical and Pediatric Oncol* **4**: 371~375, 1978
 - 11) Frick GA, Ballentine R, Driever CD and Kramer WG: Renal excretion kinetics of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treat Rep* **63**: 13~16, 1979
 - 12) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin, J and Whitmore WF: Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer* **39**: 1357~1361, 1977
 - 13) Ward JM, Grabin MD, LeRoy AF and Young DM: Modification of the renal toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with furosemide in male F344 rats. *Cancer Treat Rep* **61**: 375~379, 1977
 - 14) Ostrow S, Egorin MJ, Hahn D, Markus S, Aisner J, Chang P, Leroy A, Bachur NR and Wiernik PH: High-dose Cisplatin therapy using mannitol versus furosemide diuresis: Comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep* **65**: 73~78, 1981
 - 15) Pera MF and Harder HC: Effects of mannitol or furosemide diuresis on cis-dichlorodiammine platinum (II) antitumor activity and toxicity to host renewing cell populations in rats. *Cancer Res* **39**: 1269~1278, 1979
 - 16) BaBa T and Nishikawa K: Effective combination of anticancer drug with its antidote for chemotherapy of hepatic metastasis. *Gann* **71**: 157~158, 1980
 - 17) 早田 聡: Cisplatin の体内動態とチオ硫酸ナトリウムの影響. *癌と科学療法* **11**: 2356~2361, 1984
 - 18) 大谷 峻・大槻好正・相川 通・佐藤洋子・安齊友博・大内 仁・斉藤武郎: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究. *癌と化学療法* **11**: 2400~2407, 1984
 - 19) Ross DA and Gale GR: Reduction of the renal toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) by probenecid. *Cancer Treat Rep* **63**: 781~787, 1979
 - 20) DeConti RC, Toftness BR, Lange RC and Creasey WA: Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* **33**: 1310~1315, 1973
 - 21) Vermorken JB, van der Vijgh WJF, Klein I, Gall HE and Pinedo HM: Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cis-Diamminedichloroplatinum (II) and its therapeutic implications. *Eur J Cancer Clin Oncol* **18**: 1069~1074, 1982
 - 22) Vermorken JB, van der Vijgh WJF, Klein I, Gall HE, van Groeningen CJ, Hart GAM and Pinedo HM: Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* **39**: 136~144, 1986
 - 23) Harder HC and Rosenberg B: Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* **6**: 207~216, 1970

(1987年9月8日迅速掲載受付)